

Rev Esp Quimioterap, Septiembre 2007; Vol. 20 (Nº 3): 310-316
© 2007 Prous Science, S.A.- Sociedad Española de Quimioterapia

Revisión

Fármacos biotecnológicos y quimioterapia antiinfecciosa

J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universitaria de Navarra, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

RESUMEN

El desarrollo de la biotecnología en los últimos años ha propiciado nuevas posibilidades farmacológicas para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades infecciosas. Los fármacos que se obtienen por procedimientos biotecnológicos presentan unas características específicas que los diferencian sensiblemente de los medicamentos que se obtienen por síntesis química. Estas propiedades abarcan desde todo el proceso de investigación y producción hasta la conservación y la administración a los pacientes. La farmacocinética de estos preparados condiciona sus vías de administración y esquemas posológicos. Las nuevas indicaciones de estos fármacos suponen un notable avance en la terapia y la profilaxis de procesos infecciosos para los que hasta hace muy poco tiempo no teníamos tratamientos suficientemente eficaces. La investigación y la producción de los medicamentos biotecnológicos exige el empleo de recursos altamente tecnificados, lo que lleva a que los costes sean altos y los precios de su puesta en el mercado más elevados que los de otros fármacos. Sin embargo, estudios de farmacoeconomía bien realizados demuestran que el uso de este tipo de fármacos en indicaciones bien enfocadas puede ser altamente rentable. En este artículo se citan algunos aspectos de las posibilidades de la biotecnología en el campo de las enfermedades infecciosas, pero evidentemente la realidad es mucho más amplia. El futuro de los medicamentos biotecnológicos en el campo de la quimioterapia, de las enfermedades infecciosas y su profilaxis, es muy prometedor y en el momento actual se encuentran en desarrollo numerosos fármacos que superan ampliamente a los de síntesis química en la misma situación.

Palabras clave: Biotecnología - Quimioterapia - Vacunas - Interferón

Biotechnologic drugs and chemotherapy for infectious diseases

SUMMARY

Developments in biotechnology in recent years have enabled the discovery of new pharmacological agents for the treatment and prophylaxis of infectious diseases. The agents obtained from these biotechnological procedures possess specific characteristics which significantly distinguish them from drugs obtained by chemical synthesis. These properties cover the entire development process, from investigation and production up to their administration to patients. The pharmacokinetics of these preparations influence their administration routes and dosage regimens. The discovery of these drugs has led to major advances in the treatment and prophylaxis of infectious processes which until very recently had no effective treatment. The investigation and production of these drugs requires the use of highly technical resources resulting in high costs and therefore a more expensive drug on the market compared to other drugs. Nevertheless, well documented pharmoeconomic studies show that the use of this type of drug for certain symptoms may be highly cost effective. This article includes some of the possible applications of biotechnology in the infectious disease field, although the current situation indicates that more detailed and broader applications may be elaborated on in ensuing issues. The future of these drugs in chemical therapy for the treatment and prophylaxis of infectious diseases is exceedingly promising and many of these drugs are currently under laboratory investigation, more so than those under development from a chemical synthesis approach.

Key words: Biotechnology - Chemotherapy - Vaccines - Interferon

INTRODUCCIÓN

La biotecnología se define, en sentido amplio, como la explotación de los microorganismos vivos en beneficio del hombre. Muchas actividades humanas desarrolladas a lo largo de la historia, como la elaboración del vino, la cría de animales o el cultivo de plantas son, en esencia, procesos biotecnológicos. Sin embargo, sólo recientemente se ha demostrado la capacidad intrínseca de esta tecnología para llevar a cabo cambios profundos en muchas actividades industriales y científicas. La biotecnología moderna nació en 1953 al conocerse la estructura del DNA, y su incorporación a la terapéutica humana no se produce hasta la década de 1980 con la utilización de la insulina y la hormona del crecimiento recombinantes en terapia hormonal sustitutiva. La biotecnología debe su relevancia y trascendencia actual al incremento sustancial de los conocimientos sobre la naturaleza de los organismos vivos, esencialmente microorganismos, y a la capacidad tecnológica que se ha desarrollado para modificar su información genética.

Se ha definido a los fármacos biotecnológicos o de origen biotecnológico como aquellos que se producen por procesos biológicos y que estructuralmente pueden mimetizar compuestos propios del organismo humano.

Los fármacos biotecnológicos están constituidos por proteínas expresadas y producidas con métodos de ingeniería genética y tecnología de DNA recombinante, anticuerpos monoclonales producidos por tecnología de hibridación, vectores (virus, moléculas lipídicas) para la transferencia génica, fragmentos de anticuerpos, moléculas antisentido y vectores lipídicos para la formulación de fármacos.

La mayoría de los fármacos biotecnológicos abren nuevas expectativas para el tratamiento de enfermedades ante las cuales, hasta ahora, los recursos terapéuticos eran limitados, y bien puede decirse que estos fármacos constituyen la punta de lanza en la innovación de la terapéutica farmacológica.

En el momento actual, aunque los fármacos biotecnológicos constituyen aproximadamente alrededor de un 15% del arsenal terapéutico disponible, su número aumenta de una forma más rápida que la de los medicamentos convencionales u obtenidos por síntesis química. En fase de investigación, tanto experimental como clínica, hay en este momento más del doble de fármacos biotecnológicos que de síntesis química.

Es imposible profundizar en todos los campos en que los fármacos biotecnológicos son útiles en patología infecciosa, por lo que revisaremos algunos aspectos farmacológicos generales que sean relevantes en el momento actual y que permitan tener una visión de conjunto de sus carac-

terísticas más significativas, sin perjuicio de que en próximos números revisemos detenidamente cada uno de sus grupos.

ESTRUCTURA

Los fármacos biotecnológicos generalmente son proteínas o glucoproteínas de alto peso molecular. Por ejemplo, el peso molecular de la paroxetina es de 329 Da y el de la ranitidina de 351 Da, mientras que el peso molecular de infliximab es de 149.000 Da y el del factor VIII de 264.000 Da.

Los fármacos biotecnológicos contienen, en general, un número elevado de aminoácidos con una secuencia determinada, y con especificidad en el número y localización de los puentes disulfuro que unen las cadenas proteicas. En muchos casos contienen moléculas de hidratos de carbono que matizan su actividad biológica. La cadena proteica puede presentar, además, hélices en distinto número, tamaño y configuración. Todo ello da lugar a una estructura muy compleja y con frecuencia inestable (1).

PRODUCCIÓN

La producción de los fármacos biotecnológicos es mucho más compleja que la de aquellos que se obtienen por síntesis química. Establecer el proceso biológico de producción supone siempre un reto de investigación y precisión verdaderamente complejo. Pero no sólo es difícil la producción sino que, posteriormente, los procesos de purificación y estabilidad, así como la elección de la forma galénica y el sistema de administración, complican extraordinariamente la puesta a punto de cualquier fármaco biotecnológico para que pueda ser utilizado en clínica. Todo ello condiciona de forma relevante los esquemas posológicos y hace que deban ser muy estrictos para lograr un buen rendimiento terapéutico.

ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad de los fármacos biotecnológicos cuando se administran por vía oral es muy escasa, la mayor parte de las veces inferior al 1%. Este hecho se debe fundamentalmente a dos factores: por un lado la gran actividad enzimática que existe en el tubo digestivo, donde numerosas peptidasas y proteasas producen un elevado metabolismo de péptidos y proteínas, y por otra parte por la función de barrera que tiene la pared intestinal frente a la absorción de estas moléculas. Además, distintas isoformas

del citocromo P-450 contribuyen a reducir la disponibilidad sistémica de estas sustancias. Debido a este inconveniente se utilizan otras vías de administración (intravenosa, intramuscular, subcutánea).

Las vías de administración de los fármacos biotecnológicos más habituales son la subcutánea y la intravenosa. Cuando se utiliza la vía subcutánea, la biodisponibilidad es teóricamente del 100%, pero sólo en teoría porque de hecho puede ser mucho más baja. Entre los factores que pueden modificar esta biodisponibilidad, en general a la baja, se encuentran el peso molecular, el modelo animal en que se estudie, el sitio donde se pone la inyección, la vascularización de la capa muscular contigua y la presencia de alteraciones patológicas locales en el sitio de inyección.

Las proteínas pueden difundir hacia el torrente sanguíneo a través de la pared endotelial, o penetrar en el sistema linfático y alcanzar la sangre por el conducto torácico (2). Para las proteínas que tienen un peso molecular superior a 16.000 Da, la absorción más importante se realiza a través del sistema linfático, mientras que las de un peso molecular inferior pasan al sistema circulatorio preferentemente atravesando la pared de los capilares sanguíneos.

El transporte por el sistema linfático es bastante lento y las proteínas pueden sufrir un proceso de degradación importante que disminuya significativamente su biodisponibilidad (3). También se produce un porcentaje de degradación, nada desdeñable, por las peptidasas de los tejidos cuando el fármaco permanece durante algún tiempo en el sitio de la inyección antes de pasar a la circulación.

La administración de los productos biotecnológicos por inhalación ofrece grandes ventajas, entre las cuales se encuentran una gran superficie de absorción (75 m²) muy bien vascularizada y el evitar el efecto del primer paso hepático. Los inconvenientes residen en la presencia de proteasas muy activas en los pulmones que pueden inactivar cantidades importantes del fármaco, y los efectos locales sobre el tejido pulmonar que puede tener el medicamento administrado. También es un problema que el peso molecular elevado de los fármacos biotecnológicos puede dificultar seriamente su biodisponibilidad desde el árbol respiratorio al resto del organismo. En todo caso, se están estudiando diversos dispositivos que seguramente permitirán utilizar con frecuencia esta vía en los próximos años.

La vía intranasal ofrece características muy similares, con la ventaja de una administración más fácil, una menor inactivación del fármaco, una menor irritabilidad de la mucosa y un mejor paso a los vasos linfáticos. Esta vía de administración está siendo estudiada para diversos fármacos biotecnológicos y se dispone de datos muy positivos en relación con los interferones. Recientemente se ha comercia-

lizado una insulina para la administración por esta vía. En principio, los polipéptidos con un peso molecular superior a 2 kDa han presentado actividad farmacológica después de su administración por vía intranasal. Las limitaciones más importantes de la administración por esta vía pueden ser la alta variabilidad en la absorción según el sitio donde se deposite el fármaco, el tipo de formulación galénica, los cambios en la secreción nasal y la presencia de alergia o resfriado común en el paciente. En el momento actual están en estudio muy avanzado diversas vacunas obtenidas por biotecnología para ser administradas por esta vía (4, 5).

Otra característica importante, desde el punto de vista farmacocinético, es que por su elevado peso molecular los fármacos biotecnológicos encuentran grandes dificultades para atravesar las barreras biológicas. El volumen de distribución de las moléculas proteicas es, en términos generales, pequeño y se limita al espacio extracelular. La captación específica de las proteínas por los receptores del órgano diana es lo que hace que la concentración tisular, aunque pequeña, sea altamente eficaz.

Tras la administración por vía intravenosa, la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo de los péptidos y las proteínas tiene un perfil biexponencial que corresponde a un modelo farmacocinético bicompartimental. El compartimento central es el espacio vascular y el espacio intersticial de los órganos bien perfundidos, como el hígado y el riñón, mientras que el compartimento periférico corresponde al espacio intersticial de aquellos órganos con menos perfusión, como la piel y los músculos.

El aclaramiento de los medicamentos biotecnológicos suele ser muy rápido. Las proteínas recombinantes son degradadas por enzimas proteolíticas y se excretan rápidamente por vía renal, por lo que tienen una semivida de eliminación corta (6). Sin embargo, algún anticuerpo monoclonal, como es el caso del SB209763 frente al virus respiratorio sincitial, tiene una semivida de eliminación de 22 a 50 días (7). En otras ocasiones los péptidos y las proteínas pueden seguir la misma vía catabólica de las proteínas endógenas o de las que provienen de la alimentación, dando lugar a aminoácidos que ingresan en el *pool* de aminoácidos endógenos y son reutilizados para la biosíntesis de nuevas proteínas. Este proceso puede producirse en cualquier territorio orgánico o estar circunscrito a un determinado órgano o tejido. Los órganos en que se produce un mayor metabolismo de péptidos y proteínas son el hígado, los riñones, el tejido gastrointestinal, la sangre, etc. El peso molecular es el factor más importante que determina dónde se realiza el metabolismo y cuál es el proceso de degradación que sigue la molécula.

Para los fármacos biotecnológicos que se administran por vía parenteral, la eliminación más importante se realiza por vía renal siempre que su peso molecular sea inferior a 60 kDa. La eliminación renal funciona supliendo en cierta manera a otras vías de eliminación, y así, cuando la degradación por las proteasas en otros tejidos es muy alta, la eliminación renal es muy baja.

Las relaciones entre farmacocinética y farmacodinamia son muy difíciles de estudiar con los fármacos biotecnológicos; es absolutamente complicado, y muchas veces imposible, describirlas mediante modelos matemáticos ya conocidos (8).

El problema que representa el rápido aclaramiento de las macromoléculas cuando se administran por vía parenteral ha llevado a buscar diferentes posibilidades de modificar las características farmacocinéticas para poder mejorar los esquemas posológicos y el rendimiento terapéutico. En este sentido, se ha conseguido conjugar los péptidos y las proteínas con distintos polímeros. El mecanismo de conjugación que más se ha desarrollado es la "pegilación" de proteínas con una o varias cadenas de polietilenglicol (PGE) (9). Este tipo de conjugación incrementa la eficacia terapéutica por diversos mecanismos. La pegilación confiere mayor estabilidad a la molécula proteica frente a las enzimas encargadas de su degradación, con lo que se retrasa su aclaramiento renal, se alarga la semivida de eliminación y aumenta el área bajo la curva de las concentraciones séricas en función del tiempo, lo que a su vez produce un incremento del tiempo de exposición al fármaco y mejora su rendimiento. Por otro lado, la pegilación contribuye a que se produzcan menos reacciones adversas al reducir sensiblemente la inmunogenicidad.

INMUNOGENICIDAD

Los fármacos biotecnológicos, al ser grandes estructuras proteicas, pueden generar una respuesta inmunitaria. La inmunogenicidad representa un problema importante porque puede tener graves consecuencias clínicas, y no se pueden predecir su incidencia, las características que pueda tener la respuesta inmunitaria ni cómo puede influir en el efecto terapéutico (10).

En la inmunogenicidad de los fármacos biotecnológicos pueden intervenir diversos factores, de los cuales algunos dependen de propiedades estructurales como la glucosilación o las variaciones en las secuencias de estructuras, y otros pueden depender de factores muy variados, como la presencia de impurezas, la vía de administración, la dosis y la duración del tratamiento, el tipo de ensayo, las características del paciente y otros desconocidos (11).

Los factores que con más frecuencia influyen en la producción de inmunogenicidad son:

- La naturaleza de la proteína: en general las proteínas endógenas son menos inmunógenas que las no endógenas.
- La vía de administración: la inmunogenicidad se presenta más a menudo cuando se utiliza la vía subcutánea que cuando se utiliza la administración intravenosa. También puede estar en relación con el sistema de administración que se emplee (12).
- La dosis: son más inmunógenos los fármacos que se administran a dosis altas que los que se utilizan a dosis más bajas.
- La duración del tratamiento: cuanto más prolongado es el tratamiento, más posibilidades hay de que se produzca inmunogenicidad.
- La presencia de agregados y contaminantes: cuantos más contaminantes se encuentren, más posibilidades hay de generar inmunogenicidad, e incluso pueden hacer que una molécula no inmunógena pase a serlo.
- Las modificaciones estructurales: las modificaciones que hayan podido realizarse en una molécula no inmunógena pueden convertirla en inmunógena.
- El paciente: también es un factor importante, ya que la respuesta inmunitaria a la misma molécula no se produce de forma igual en todos los sujetos.
- La generación de anticuerpos: puede tener consecuencias significativas sobre el efecto terapéutico, ya que pueden fijarse a diferentes partes de la molécula y anular o disminuir su eficacia. Incluso la generación de anticuerpos que no neutralicen la molécula proteica puede influir sobre su farmacocinética y aumentar o disminuir su eficacia.

En resumen, la inducción de inmunogenicidad debe evitarse a toda costa con los fármacos biotecnológicos, pero actualmente todavía es difícil establecer pautas seguras en este sentido y continúa siendo muy difícil de predecir.

COSTES DE PRODUCCIÓN

En general, los costes de producción de los fármacos biotecnológicos son elevados debido, en gran parte, a la complejidad de su obtención y a la tecnología que es necesario emplear. Puede aceptarse que además de los costes inherentes al desarrollo habitual es preciso añadir la complejidad del escalado y los costes de producción, que siempre son considerablemente elevados.

En algunos casos concretos, la producción biotecnológica ha supuesto no sólo la posibilidad de disponer de un nuevo fármaco sino una enorme simplificación en su obtención. Por ejemplo, es suficientemente conocido que en los años 1970 eran necesarios 2550 litros de orina de pacientes anémicos para obtener 10 mg de eritropoyetina, que sería la dosis necesaria para tratar durante un año a un solo paciente en régimen de diálisis.

En los próximos años, la contribución al incremento del gasto en fármacos va a corresponder de manera significativa más a la utilización de los fármacos biotecnológicos que a la de los fármacos obtenidos por síntesis química, teniendo en cuenta no sólo su elevado coste sino también que una gran parte de sus indicaciones se refieren a enfermos crónicos que requieren tratamientos de larga duración. En todo caso, este coste teóricamente elevado no debería suponer ninguna limitación para su empleo cuando estén bien indicados, ya que existe un gran número de estudios de farmacoeconomía que demuestran la conveniencia de su utilización desde el punto de vista de su favorable coste-efectividad (13, 14).

UTILIDAD CLÍNICA

Los fármacos biotecnológicos tienen, en el momento actual, una gran diversidad de indicaciones que se dirigen fundamentalmente al tratamiento de enfermedades graves o crónicas para las que hasta hace pocos años no se disponía de tratamientos eficaces.

Hay diferentes clases de fármacos biotecnológicos importantes para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades infecciosas, pero por razones obvias de espacio citaremos solamente algunos aspectos de los interferones y las vacunas.

Interferones como agentes antivirales

Los interferones (IFN) deben su nombre precisamente a que “interfieren” la replicación viral. Son citocinas producidas por todas las células animales, con actividad antiviral, inmunomoduladora y antitumoral. Se producen en respuesta a estímulos externos tales como procesos infecciosos, constituyendo la primera línea de defensa del organismo frente a los patógenos. El mayor interés de los IFN en patología infecciosa se debe a su efecto antiviral.

Fue en 1957 cuando Isaacs y Lindemann comunicaron que algunas células infectadas por virus producían una proteína que confería resistencia a células *naïv* y la llamaron interferón (15). Sin embargo, la investigación con el inter-

ferón se retrasó mucho por la dificultad de producir cantidades que permitieran llevar a cabo programas de investigación bien fundamentados, y hubo que esperar hasta 1980 para disponer de cantidades suficientes como para realizar una investigación clínica de calidad.

Fue Greenberg, en 1976, el primero en observar que el IFN tenía actividad frente al virus de la hepatitis B, pero en aquel entonces la producción todavía era muy limitada y sólo se habría podido tratar entre 200 y 250 pacientes con hepatitis B o C (16). Finalmente, los problemas de producción, tanto en cantidad como en pureza, se solucionaron cuando se aplicó la tecnología recombinante a la producción de IFN. Se clonó el gen que codifica el IFN- α y se insertó en *Escherichia coli*, con lo cual se consiguieron cantidades suficientes tanto para investigación clínica como para su producción (17). Posteriormente, diversas modificaciones por tecnología recombinante aumentaron la producción a gran escala y posibilitaron la universalización del tratamiento con IFN.

Como IFN- α se conoce a un grupo de sustancias que tienen un peso molecular y una serie de funciones similares. Además de otros efectos, tienen actividad antiviral. Su mecanismo de acción antiviral reside en las modificaciones que producen sobre la síntesis de DNA, RNA y otras proteínas. Actualmente, con indicación en patología infecciosa, se utilizan dos tipos de IFN- α : el 2A y el 2B. La diferencia entre ambos es estructural, ya que el α 2A tiene una molécula de lisina en posición 23, mientras que el α 2B tiene en esa posición una molécula de arginina.

Debido a su estructura proteica presentan una biodisponibilidad muy baja cuando se administran por vía oral, por lo que habitualmente se utilizan las vías subcutánea e intramuscular, con las cuales se logra una absorción superior al 80%.

Las indicaciones del IFN- α 2A en patología infecciosa son:

- El tratamiento de la hepatitis B en pacientes adultos cuyo diagnóstico se haya confirmado histológicamente y presenten marcadores de replicación viral, es decir, con positividad para el DNA del VHB o el antígeno HBe.
- El tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica, histológicamente probada con anticuerpos anti-VHC o RNA del VHC y concentraciones séricas elevadas de ALT, sin descompensación hepática. Su eficacia se potencia cuando se asocia con ribavirina.

La administración por vía subcutánea presenta un Tmax de 7,3 horas, mientras que por vía intramuscular es de 3,8 horas.

El IFN- α 2B está indicado en:

- El tratamiento de la hepatitis crónica B activa en pacientes que presenten marcadores de replicación viral.
- El tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes adultos con elevación de las enzimas hepáticas y sin descompensación hepática en tratamientos de corta duración (seis meses).

Vacunas

En los últimos años se ha progresado notablemente en la identificación de los genes y las proteínas de los patógenos, lo que ha supuesto la posibilidad de diseñar nuevas, mejores y más selectivas vacunas. Por ejemplo, se conocen dos tipos de *Helicobacter pylori*, uno con mayor virulencia y capaz de producir mayores trastornos en la mucosa gástrica que el otro. Empleando nuevas tecnologías se ha podido detectar que la diferencia entre los dos tipos reside en la presencia de una secuencia proteica en el DNA del más virulento que no existe en el otro, y ello está permitiendo la elaboración de una vacuna específica que sensibiliza de una forma más selectiva frente al tipo de *H. pilory* más virulento.

Las vacunas recombinantes ofrecen la posibilidad de elaborar, por ingeniería genética, vectores virales o bacterianos inofensivos que contienen los antígenos patógenos. Además de mejorar la inocuidad, este método permite vacunar frente a varias enfermedades al mismo tiempo. La inserción de más de un epitopo puede servir también para reducir los efectos secundarios, reduciendo la diversidad pero mejorando la precisión de la respuesta inmunitaria.

Los objetivos más importantes que se persiguen con el desarrollo de vacunas basadas en proteínas recombinantes, en relación con las vacunas de que ya disponíamos, son que sean más potentes (por ejemplo la vacuna del carbunco), más seguras y mejor caracterizadas (vacuna de la hepatitis B), o que tengan un mayor espectro de protección frente a diversos serotipos de una bacteria concreta (*Neisseria meningitidis* B), que sean más fáciles de administrar y que produzcan menos reacciones adversas (18).

Se han desarrollado vacunas basadas en proteínas recombinantes producidas en cultivos celulares frente al virus de la hepatitis B y frente a *Borrelia burgdorferi*, y hay otras muchas en desarrollo.

El uso de patógenos de virulencia atenuada por diversos métodos ha sido uno de los medios de producción de vacunas más extendido durante muchos años. Sin embargo, en muchos casos la atenuación se hacía de una forma un tanto empírica, porque no se conocían bien sus meca-

nismos genéticos. Con el progreso de la biotecnología y con la posibilidad de conocer los mecanismos moleculares de la virulencia se pueden diseñar vacunas con patógenos de virulencia genéticamente atenuada, ya que se puede actuar de forma directa sobre estos mecanismos y conocer exactamente en qué situación se encuentran los patógenos que se emplean en la elaboración de las vacunas. Los avances más notables en este sentido se han conseguido en la vacuna frente a *Vibrio cholerae*.

La atenuación genética de la virulencia también hace posible la utilización de bacterias o virus como vectores portadores de antígenos no propios, que pueden utilizarse para la producción de vacunas frente a otros patógenos. En este sentido, se conoce bien cómo *Salmonella* spp. y *V. cholerae* pueden servir de vector para diversas vacunas y facilitar su administración por vía oral o intranasal (19).

FARMACOECONOMÍA

Los costes asociados a la investigación, el desarrollo y la fabricación de los fármacos biotecnológicos suelen ser sensiblemente más elevados que los de los fármacos que se obtienen por síntesis química, lo que lleva a que su precio en el mercado sea también relativamente alto en la mayoría de los casos. Considerando el actual clima de limitación de los recursos disponibles para invertir en la asistencia sanitaria, es muy apropiado realizar análisis farmacoeconómicos de los fármacos biotecnológicos que sirvan para valorar objetivamente el coste que representa su utilización. Sin embargo, es bastante escaso el número de este tipo de estudios que podrían permitir una toma de decisiones objetiva en cuanto a su posible autorización, empleo y financiación. Se puede calcular que menos de la tercera parte de los fármacos biotecnológicos que se utilizan actualmente han sido objeto de algún estudio de farmacoeconomía.

Aunque la caracterización genérica de la repercusión farmacoeconómica es difícil, últimamente se viene utilizando un baremo bastante objetivo que permite realizar una aproximación a este tipo de valoraciones. Según este baremo (20) se pueden establecer cinco categorías:

- 1) Fármacos que producen una reducción de costes en los que el coste de año de vida ganado fuera igual o menor que 0 \$ (<0 \$/AVG).
- 2) Fármacos altamente coste-efectivos (0-20.000 \$/AVG).
- 3) Coste-efectivos (20.001-40.000 \$/AVG).
- 4) Dudosamente coste-efectivos (40.001-60.000 \$/AVG).
- 5) No coste-efectivos (>60.000 \$/AVG).

Basándonos en diversos estudios farmacoeconómicos disponibles y refiriéndonos únicamente a la utilización de fármacos biotecnológicos en pediatría, puede afirmarse, por ejemplo, que el IFN- α utilizado en el tratamiento de la hepatitis B crónica activa en niños produce un ahorro de costes (21). Serían fármacos biotecnológicos altamente coste efectivos el IFN- α en el tratamiento de la hepatitis C crónica en los niños de 10 años (22) y la vacuna frente al VHB, tanto en los recién nacidos como en los niños de 2 a 13 años (23), y sería coste-efectivo utilizar palivizumab en la profilaxis de la bronquiolitis por VRS en los prematuros de 23-32 semanas de gestación (24). Sería dudosamente coste-efectivo utilizar la vacuna HB en adultos, ya que su coste sería de 54.524 \$/AVG (25), y desde luego no es coste-efectivo su empleo en los niños de 12 años, ya que su coste ascendería a 184.800 \$/AVG (26).

En general conviene tener en cuenta que, a pesar de que los fármacos biotecnológicos tienen un coste de adquisición elevado, el ahorro que supone su utilización, en relación con otros apartados del gasto sanitario, en términos de costes directos e indirectos, hace que en la mayoría de los casos sean rentables. Expresado de otra forma, si se tiene en cuenta el ahorro por proceso tratado en lugar de fijarnos solamente en el coste de adquisición, se llega a la conclusión de que la imagen de fármacos caros que se tiene de ellos no es real.

BIBLIOGRAFÍA

- Kayser, O., Müller, R.H. *Pharmaceutical biotechnology. Drug discovery and clinical applications*. En: Biogeneric drugs. Wiley-Vch Verlag GmbH and Co. KgaA, Weinheim 2004; 119-143.
- Swartz, M.A. *The physiology of the lymphatic system*. Adv Drug Deliv Rev 2001; 50: 3-20.
- Porter, J.H., Edwards, G.A., Charman, S.A. *Lymphatic transport of proteins after s.c. injection: Implications of animal selection*. Adv Drug Deliv Rev 2000; 50: 157-171.
- Sloat, B.R., Cui, Z. *Nasal immunization with anthrax protective antigen protein adjuvated with polyribonucleosinic-polyribocytidylic acid induced mucosal and systemic immunities*. Pharm Res 2006; 6: 1217-1226.
- Tammiruusu, A., Penttilä, T., Lahesmaa, R. y cols. *Intranasal administration of chlamydial outer protein N (CopN) induce protection against pulmonary Chlamydia pneumoniae infection in a mouse model*. Vaccine 2007; 25: 2893-2890.
- Baumann, A. *Early development of therapeutic biologics. Pharmacokinetics*. Current Drug Metabolism 2006; 7: 15-21.
- Meissner, H.C., Groothuis, J.R., Rodríguez, W.J. y cols. *Safety and pharmacokinetics of an intramuscular monoclonal antibody (SB209763) against respiratory syncytial virus (RSV) in infants and young children at risk for severe RSV disease*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 5: 1183-1188.
- Braeckman, R. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peptide and protein drugs*. En: Crommelin, D.J.A., Sindelar, R.D. (Eds.). Pharmaceutical biotechnology. Taylor and Francis, Londres 2002; 105-131.
- Rodney, J.Y., Gibaldi, M. *Advanced drug delivery. Biotechnology and biopharmaceuticals. Transforming proteins and genes into drugs*. Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey 2003.
- Kessler, M., Goldsmith, D., Schellekens, H. *Immunogenicity of biopharmaceuticals*. Nephrol Dial Transplant 2006; 21(S5): 9-12.
- Sharma, B. *Immunogenicity of therapeutic proteins*. Biotechnology Advances 2007; 25: 310-317.
- Boven, K., Stryker, S., Knight, J. y cols. *The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes*. Kidney Int 2005; 67: 2346-2353.
- Cremieux, P.Y., Finkelstein, S.N., Berndt, E.R. y cols. *Cost effectiveness, quality-adjusted life-years and supportive care. Recombinant human erythropoietin as a treatment of cancer-associated anaemia*. Pharmacoeconomics 1999; 16: 459-472.
- Salomon, J.A., Weinstein, M.C., Hammit, J.K. y cols. *Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population*. JAMA 2003; 290: 228-237.
- Isaacs, A., Lindenmann, J.J. *Virus interference: I. The interferon*. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1957; 147: 258-267.
- Greenberg, H.B., Pollard, L.I., Lutwick, L.I. y cols. *Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis*. New Engl J Med 1976; 295: 517-522.
- Nagata, S., Taira, H., Hall, A. y cols. *Synthesis in E. coli of a polypeptide with human leukocyte interferon activity*. Nature 1980; 284: 316-319.
- Ulmer, J.B., Valley, U., Rappuoli, R. *Vaccine manufacturing: Challenges and solutions*. Nature Biotechnology 2006; 24: 1377-1383.
- Ryan, E.T., Butters, J.R., Zhang, T. y cols. *Oral immunization with attenuated vaccine strains of Vibrio cholerae expressing a dodecapeptide repeat of the serine-rich Entamoeba histolytica protein fused to the cholera toxin B subunit induced systemic and mucosal antiamebic and anti-V. cholerae antibody responses in mice*. Infect Immun 1997; 65: 3118-3125.
- González de Dios, J., Ochoa Sangrador, C. *Fármacos biotecnológicos, farmaco-economía y asistencia sanitaria basada en pruebas*. An Pediatr 2004; 60: 207-211.
- Louis Jacques, O., Olson, A.D. *Cost-benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B*. J Paediatric Gastroenterol Nutr 1997; 24: 25-32.
- Shina, M., Deas, A. *Cost-effectiveness analysis of different strategies of management of chronic hepatitis C infection children*. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 23-30.
- Deuson, R.R., Brodovicz, K.G., Barker, J. y cols. *Economic analysis of a child vaccination project among Asian Americans in Philadelphia*. Arch Pediatric Adolesc Med 2001; 155: 909-914.
- Joffe, S., Ray, G.T., Escobar, G.J. y cols. *Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants*. Pediatrics 1999; 104: 419-427.
- Clemente, S., Mendante, L., Montoro, J.B. *Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles*. Med Clin 2003; 120: 498-504.
- Wiebe, T., Fergusson, P., Horne, D. y cols. *Hepatitis B immunization in a low-incidence province of Canada: Comparing alternative strategies*. Med Dec Making 1997; 17: 472-482.